

Manufacture process of fast-desintegrating film-formed administration forms.**Publication number:** EP0460588**Publication date:** 1991-12-11**Inventor:** HORSTMANN MICHAEL DR (DE); LAUX WOLFGANG (DE); HUNGERBACH STEFAN (DE)**Applicant:** LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)**Classification:****- International:** **A23G3/00; A23G3/34; A61K8/02; A61K9/00; A61K9/18; A61K9/70; A23G3/00; A23G3/34; A61K8/02; A61K9/00; A61K9/18; A61K9/70; (IPC1-7): A61K9/20; A61K9/70****- european:** A23G3/00; A23G3/00M; A61K7/16P; A61K8/02C; A61K9/00M18B; A61K9/70B**Application number:** EP19910109076 19910604**Priority number(s):** DE19904018247 19900607**Also published as:**JP7100186 (A)
DE4018247 (A1)
EP0460588 (B1)**Cited documents:**US4136145
GB2009597
EP0259749
FR2571253
DE3744009**Report a data error here****Abstract of EP0460588**

An administration form which in the form of a sheet makes possible single dosage of pharmaceuticals, confectionery, other foodstuffs, cosmetics and the like for oral use or intake is characterised in that it contains a mixture of 20 to 60% by weight of at least one film former, 2 to 40% by weight of at least one gel former, 0.1 to 35% by weight of at least one active substance and up to 40% by weight of at least one inert filler on a carrier, or consists of a mixture of the said composition without carrier. Manufacture involves preparation of an intimate mixture of these components, optionally adding up to 30% by weight of a polar solvent, and processing to a homogeneous mixture which can be spread or extruded.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 460 588 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91109076.9

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/70, A61K 9/20**

(22) Anmeldetag: 04.06.91

(30) Priorität: 07.06.90 DE 4018247

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.12.91 Patentblatt 91/50

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: LTS LOHMANN
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG
Irlicher Strasse 55
W-5450 Neuwied 12(DE)

(72) Erfinder: Horstmann, Michael, Dr.
Delchstrasse 9
W-5450 Neuwied 1(DE)
Erfinder: Laux, Wolfgang
Am Katzenstein 2b
W-6252 Dietz(DE)
Erfinder: Hungerbach, Stefan
Hauptstrasse 42
W-5401 Nörtershausen(DE)

(74) Vertreter: Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing. et al
Patentanwälte Dr.-Ing. Klöpsch, Dr.
Rolf-Dieter Flaccus, An Gross St. Martin 6
W-5000 Köln 1(DE)

(54) Herstellungsverfahren für schnellzerfallende folienförmige Darreichungsformen.

(57) Eine Darreichungsform, die in Form einer Folie die Einzeldosierung von Arzneimitteln, Süßwaren, anderen Lebensmitteln, Kosmetika und dergleichen zur oralen Anwendung oder Einnahme ermöglicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Masse aus 20 bis 60 Gew.-% mindestens eines Filmbildners, 2 bis 40 Gew.-% mindestens eines Gelbildners, 0,1 bis 35 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffes und bis zu 40 Gew.-% mindestens eines inerten Füllstoffes auf einem Träger enthält oder trägerfrei aus einer Masse der genannten Zusammensetzung besteht. Bei der Herstellung wird eine innige Mischung dieser Bestandteile hergestellt, gegebenenfalls bis zu 30 Gew.-% eines polaren Lösungsmittels zugesetzt, und zu einer homogenen, streich- oder extrudierfähigen Masse verarbeitet.

EP 0 460 588 A1

Die Erfindung betrifft folienförmige Darreichungsformen von Arzneimitteln, Süßwaren, anderen Lebensmitteln, Kosmetika und dergleichen zur oralen Anwendung oder Einnahme.

Im Mundbereich anzuwendende oder durch Verschlucken einzunehmende Darreichungsformen von Arzneimitteln, Süßwaren und anderen Lebensmitteln sowie Kosmetika können grundsätzlich entweder vom Anwender frei portioniert werden oder sie sind bereits vom Hersteller in Dosiseinheiten vorzerteilt. Solche vorportionierten Formen sind besonders im Arzneimittelbereich in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Trinkampullen und dergleichen sehr verbreitet. Anders als zum Beispiel bei selbst zu dosierenden Formen wie Tropflösungen, Salben oder Cremes wird hier die unabsichtliche Fehldosierung durch den Anwender vermieden.

Dabei muß aus anwendungstechnischen Gründen bei Tabletten eine bestimmte Mindestgröße (5 bis 6 mm Durchmesser) und ein bestimmtes Mindestgewicht (ca. 100 bis 200 mg) eingehalten werden, damit diese Darreichungsformen auch handhabbar sind. So kann bei hochwirksamen Arzneistoffen der Hilfsstoffanteil rund 99% des Tablettengewichtes ausmachen.

Sogar Lebensmittel, vor allem Süßwaren, finden sich heute häufig in einzeln dosierter Form (Bonbons, Süßstofftabletten, Pfefferminzpastillen etc.) im Handel. Auch hier drängt sich - zum Beispiel bei Bonbons - der Wunsch auf, mit weniger "Hilfsstoff" (hier i.d.R. Zucker) das erwünschte Geschmackserlebnis zu erzielen.

Aus diesem Grund gibt es in letzter Zeit verstärkt technische Lösungsvorschläge mit dem Ziel, Darreichungsformen mit weniger Hilfsstoffmenge auszustatten und gleichzeitig einen sicheren manuellen Umgang mit diesen Mitteln zu gewährleisten.

Eine besonders interessante Möglichkeit hierzu ist die Herstellung folienförmiger Wirkstoffträger, wie sie zum Beispiel in DE 35 34 983, DE 27 46 414, BE 637 363, DE 24 32 925 oder DE 36 30 603 vorgeschlagen sind.

Nach den hierzu bekannten Herstellungsverfahren lassen sich zum einen solche papierähnlichen Träger zunächst wirkstofffrei herstellen und dann durch Aufsprühen (z.B. GB 1 061 557) einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Übersichten bzw. Bedrucken mit einer konzentrierteren wirkstoffhaltigen Schicht (z.B. EP 0 219 762) erzeugen.

Für den Fachmann dürfte allerdings in erster Linie das gemeinsame Auf- oder Anlösen von Wirk- und Hilfsstoffen in Wasser oder anderen Lösungsmitteln (DE 24 49 865) mit anschließendem Ausstreichen - oder Ausgießen (z.B. JP 69026674) - und Trocknen das Verfahren der Wahl darstellen. Auch die Extrusion unter Hitzeeinwirkung wurde bereits vorgeschlagen (Bessner, *Diabetes*, 1986,

No. 263, March, 145-146 (No. 26341)).

Folienförmige Darreichungsformen bieten auf unterschiedlichste Weise Möglichkeiten zur Unterteilung der Einzelrationen. Man kann sie sich in Form von Briefmarkenbögen vorstellen, bei denen die Portion erst kurz vor Verwendung aus dem Gesamtverbund entnommen wird (z.B. BE 637 363, EP 0 219 762), es lassen sich auch auf einer bandförmigen Darreichungsform, z.B. durch Perforation unterschiedlich große Einzeldosen bereitstellen (z.B. DE 27 46 414). Besonders bei Verwendung eines nicht eßbaren Trägers (z.B. DE 36 30 603) bietet sich jedoch die vollständige Trennung in Einzelportionen an, da die Entnahme so hygienischer, komfortabler und sicherer möglich ist.

Während also bereits eine Reihe von flächenförmigen Darreichungsformen und Herstellungsverfahren dafür zum Stand der Technik gehört, besteht noch ein erheblicher Mangel beim galenischen Aufbau, also bei der Hilfsstoffauswahl und im Konzept der physikochemischen Feinstruktur solcher Folienträger. Hier sind unterschiedlichste Zielsetzungen zu berücksichtigen: Von vielen Arzneimitteln verlangt man schnellen Zerfall, damit die Dosierungsform rasch verschluckt werden kann, von anderen wiederum ist ein zeitweiliger klebender Aufenthalt auf der Mundschleimhaut erwünscht und in anderen Fällen - zum Beispiel bei kurzwirksamen arzneilichen Wirkstoffen - ist ein stark verzögerter Zerfall erwünscht. Bei Süßwaren dürfte im allgemeinen eine mittlere Verweilzeit zum Beispiel von Aromen im Mund erstrebenswert sein, eine kosmetische folienförmige Zahnpasta sollte möglichst schnell zerfallen und flexibel sein. Generell dürfen folienartige Darreichungsformen nicht zu leicht brüchig sein, um die Portion auch sicher zum Bestimmungsort bringen zu können. Bei Verwendung eines Trägers müssen beide Materialien ein genau angepasstes Adhäsionsverhalten zueinander aufweisen, um einerseits herstellungstechnisch die Vereinzelung der Dosen zum Beispiel durch teilweises Einstanzen und Abziehen der Stege sicher zu gewährleisten und andererseits die Anbindung an den Träger auch während der Lagerung zu sichern. Sofern Trocknung bei der Herstellung erforderlich ist, sollte die Rezeptur mit einem möglichst kleinen Lösemittelanteil (vorzugsweise Wasser) in einen streichfähigen Zustand zu bringen sein, damit nur wenig Trocknungsenergie aufgewandt werden muß.

Bisher bekannt gewordene galenische Konzepte werden diesen Anforderungen nur lückenhaft gerecht. Grundprinzipien der Tablettentechnologie werden in DE 27 46 414 im Zusammenhang mit folienartigen Bändern beschrieben, wie die Verwendung von optional thermoplastischen Bindemitteln und anderen Hilfsstoffen, die chemische Vernetzung oder das Zusetzen von Polymeren.

fallsverzögerung, die Vereinigung mehrerer Schichten und die Verwendung mikroverkapselter Wirkstoffe. Gewöhnliche Tablettensprengmittel wurden dort als Zerfallshilfsmittel für Folien angegeben. Nach eigenen experimentellen Erkenntnissen werden diese Vorschläge der neuen Arzneiform nicht gerecht. Klassische Sprengmittel erfordern eine poröse, durch interpartikuläre Bindungskräfte mechanisch stabile Umgebung, wenn sie bei Wasserzusatz durch Quellung oder gespeicherte Hookesche Verformungsenergie eine Desintegration bewirken sollen.

In den stets leicht flexibel bleibenden, nur wenig porösen folienförmigen Darreichungsformen sind diese Voraussetzungen jedoch nicht gegeben. Quellende Partikel können sogar durch Wasserentzug den Zerfall der Folien noch verzögern.

Nach der DE 24 32 925 enthält eine Rezeptur wasserlösliche Celluloseether und Trennmittel sowie gegebenenfalls Füllstoffe. Da ein überwiegender Anteil von wasserlöslichen Polymeren jedoch regelmäßig hohen Wasserzusatz erfordert, um genügend niedrige Viskosität der streich- oder gießfertigen Masse zu erzielen, hat dieser Aufbau hohe Trocknungskosten in der Fertigung zur Folge.

Auch wird bei so starker Materialschrumpfung die adhäsive Bindung an den Untergrund belastet. Beim Streichen von Massen auf Wasserbasis bei der Herstellung folienförmiger Applikationsformen auf ein dehäsiv ausgerüstetes Papier oder eine dehäsiv ausgerüstete Folie perlt die Flüssigkeit leicht vom Untergrund ab oder bildet zumindest aufgrund der Oberflächenspannung Zonen unterschiedlicher Filmdicke aus. Die Viskosität kann zwar durch Zusätze von Cellulosederivaten etc. erhöht werden, aber dann ist das Ausstreichen durch den dünnen Spalt nicht mehr problemlos möglich. Nach anderer Quelle (z.B. DE 35 34 981, DE 36 30 603) werden daher Viskositätsbildner bevorzugt, welche in der Hitze (in der Streichvorrichtung) niedrigviskose Lösungen ergeben, unmittelbar danach aber beim Abkühlen gelartig stabilisierte Filme liefern, die dann an der Luft fehlerfrei trocknen, wie zum Beispiel Agar-Agar oder Gelatine. Diese Methode ist jedoch nicht zufriedenstellend, da sich bei der Trocknung keine hohen Temperaturen anwenden lassen, da die Masse wieder abperlt. Eine Trocknung solch wasserreicher Massen bei niedrigen Temperaturen ist andererseits wegen der hohen Verweilzeiten in der Maschine unökonomisch.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine schnell in Wasser zerfallende einzeln dosierte folienförmige Darreichungsform sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung bereitzustellen, welches zur Verarbeitung nur einen sehr geringen Wasserzusatz erfordert, um eine ausreichende Dünnflüssigkeit zur Dosierung über Rakel- oder Walzenauftrag zu erreichen, dabei aber einen einheitlich dik-

ken Film auf einem dehäsiven Träger ergibt, sowie in trockenem Zustand einerseits gut am Träger haftet, sich aber andererseits auch bei der Weiterverarbeitung, z.B. dem Vereinzeln durch Stanzen und vor der Anwendung mit hinreichender Leichtigkeit von diesem ablösen läßt.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch eine Darreichungsform, die in Form einer Folie die Einzeldosierung von Arzneimitteln, Süßwaren, anderen Lebensmitteln, Kosmetika und dergleichen zur oralen Anwendung oder Einnahme ermöglicht, und die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie eine Masse aus 20 bis 60 Gew.-% mindestens eines Filmbildners, 2 bis 40 Gew.-% mindestens eines Gelbildners, 0,1 bis 35 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffes sowie bis zu 40 Gew.-% mindestens eines inerten Füllstoffes auf einem Träger enthält oder trägerfrei aus einer Masse der genannten Zusammensetzung besteht.

Die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung dieser Darreichungsform bereitzustellen, wurde dadurch gelöst, daß eine innige Mischung der zuvor genannten Bestandteile hergestellt, ggf. bis zu 30 Gew.-% eines polaren Lösungsmittels zugesetzt, und zu einer homogenen, streich- oder extrudierfähigen Masse verarbeitet wird.

Die Gewichtsprozentangaben begründen sich hierbei auf die lösungsmittelfreie Masse der vier Grundbestandteile.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen lassen sich überraschenderweise bereits mit geringem Zusatz eines polaren Lösungsmittels in einen streichfähigen Zustand bringen. Anders als Formulierungen nach dem Stand der Technik ergeben sie dabei bereits in kaltem Zustand auf dehäsiv ausgerüsteten Trägern gleichmäßige Filme. Die Erzeugnisse können in getrocknetem Zustand durch Stanzen so vereinzelt werden, daß die Einzeldosen auf einem gemeinsamen Träger des zum Streichen und Trocknen verwendeten Trägers verbleiben. Die erfindungsgemäße Darreichungsform zerfällt im Mund innerhalb von zehn Minuten vollständig und kann ausschließlich aus Bestandteilen hergestellt werden, die nach dem geltenden Lebensmittelrecht der Bundesrepublik Deutschland zulässig sind.

Als Füllstoffe sind zum Beispiel Carbonate, Phosphate, Silicate, Sulfate und Oxide der Erdalkalimetalle, Zinkoxid, Siliciumoxide, Cellulose und ihre Derivate, Talkum oder Titandioxid verwendbar, aber auch schwerlösliche Zucker bzw. Zuckerderivate, wie zum Beispiel Lactose, oder Stärkederivate wie Cyclodextrine, sofern diese im Produkt im wesentlichen ungelöst vorliegen und damit die mechanischen Eigenschaften eines Füllstoffes erfüllen.

Unter dem Begriff Filmbildner werden solche Ingredienzien wie Zucker, Zuckeralkohole und ihre Derivate wie Rohrzucker, Sorbit, Mannit, Xylit, Glu-

cose, Fructose, Lactose, Galactose verstanden, niedermolekulare organische Säuren wie Bernsteinsäure, Äpfelsäure oder Adipinsäure, Polyethylenglykol oder Mischungen solcher Substanzen wie zum Beispiel Honig.

Als dritte wesentliche erfindungsgemäße Komponente ist ein in Wasser quellbarer Gelbildner notwendig, der in der Regel auf der Basis polymerer Kohlenhydrate aufgebaut ist, wie zum Beispiel Stärke und ihre Derivate, Agar-Agar, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Cellulose und ihre Derivate, Carrageen, Dextran, Traganth und viele Gummien pflanzlicher Herkunft. Aber auch synthetische Polymere, die in Wasser löslich oder quellbar sind, lassen sich erfindungsgemäß einsetzen: Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure oder Polyacrylamid, um nur einige zu nennen. Selbst Polypeptide wie Gelatine, Albumin, Kollagen oder Eiklar lassen sich verwenden.

Eine als Füllstoff wirkende Komponente, Filmbildner und Gelbildner sind notwendige Bestandteile, die dem Produkt die gewünschten Eigenschaften regelmäßig nur dann verleihen, wenn sie bei Festlegung der quantitativen Rezeptur nach den jeweiligen Substanzeigenschaften gemeinsam verarbeitet worden sind. Dabei kann ein Füllstoff, aber auch ein gleichzeitig als Füllstoff wirkender Wirkstoff eingesetzt werden.

Die genannten vorteilhaften Eigenschaften treten bei Einhaltung bestimmter Intervalle von Mischungsverhältnissen auf: An Filmbildner 20 bis 60 Gew.-%, an Gelbildner 2 bis 40 Gew.-%, an Wirkstoff 0,1 bis 35 Gew.-% und an Füllstoff bis 40 Gew.-%.

Die Verarbeitung kann nach den dem Fachmann bekannten Verfahren geschehen.

In der Regel wird man die Ausgangskomponenten trocken vormischen und dann unter Zusatz von maximal 30 Gew.-% eines polaren Lösemittels unter Rühren in eine streichfähige Konsistenz bringen. Die Verwendung von Homogenisatoren zur intensiveren Vermischung oder von Vakuum zur Entfernung von Luftblasen kann nützlich sein.

Bevorzugt werden Dispergier- und Mahleinrichtungen mit frei beweglichen Mahlkörpern (Kugelmøhlen) an dieser Stelle eingesetzt.

Abhängig von den speziellen Eigenschaften der Gel- und Filmbildner kann die Anwendung von Hitze den Dispergierprozeß beschleunigen und die gewünschte physikochemische Beschaffenheit des Vorproduktes herbeiführen. Auch kann so unter Umständen der Wasserzusatz entbehrlich sein, wenn der Filmbildner schmilzt.

Es resultiert eine äußerlich homogen erscheinende, streich- oder extrudierbare Masse.

Die Formgebung geht im allgemeinen mit Streich-/Rakel- oder Extrusionsverfahren vonstatten, in denen die Masse einen Spalt definierter Dicke ge-

siert, beispielsweise eine Schlitzdüse bei der Extrusion, und so die äußere Form erhält.

Ist noch Lösungsmittel enthalten, wird dies in geeigneten, dem Fachmann bekannten Trocknungseinrichtungen zumindest teilweise entzogen.

Vorteilhaft wird das Produkt auf einem Träger getrocknet, auf dem es auch noch nach der Trocknung durch Adhäsion haftet. Ist aus verfahrenstechnischen Gründen keine ausreichende Dicke des Vorproduktes zu erreichen, können zwei oder mehrere Schichten durch Anwendung von Druck und gegebenenfalls Wärme aufeinanderkaschiert werden.

Die Zerteilung in Einzeldosen geschieht durch Schneiden, Stanzen, Prägen und vergleichbare Verfahren, die flächenmäßig definierte, abgeteilte oder abteilbare Areale schaffen. Wird auf einem Träger getrocknet, kann die Darreichungsform nach diesem Vereinzelungsvorgang bis zur Anwendung auf dem Träger verbleiben, was die Entnahme sehr erleichtert.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht:

Beispiel 1:

75 g acetylierte Stärke
62 g Honig
55 g Calciumsulfat-Dihydrat
5 g Citronensäure
50 g Wasser

werden in einer geschlossenen Rührapparatur gemischt und auf 50 °C erhitzt. Die Masse wird noch zwei Stunden unter Rühren homogenisiert und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Unter Vakuum wird eine weitere halbe Stunde gerührt und das durch Verdampfen entzogene Wasser ersetzt.

2 ml Pfefferminzöl werden zugesetzt und innerhalb von 5 Minuten durch Rühren homogen eingearbeitet.

Die Masse wird in einer Spaltbreite von 500 Mikrometern mit einer Rakelvorrichtung auf siliconisiertes Papier gestrichen und 15 Minuten bei 80 °C getrocknet.

Mit einer hierzu geeigneten Schneidvorrichtung werden die spätere Form konturierende Schnitte in die getrocknete Masse hinein geführt, ohne den Papierträger zu beschädigen. Das zwischen den nun erhaltenen einzeln dosierten Darreichungsformen verbliebene Material wird in einem Arbeitsgang durch mechanisches Abziehen entfernt.

Jeweils 12 dieser Darreichungsformen werden zum Schutz vor Austrocknung auf einem gemeinsamen Stück Trägerpapier in einem im wesentlichen wasserundurchlässigen

Papier/Aluminium/Ethylenvinylacetat-
Verbundpackstoff eingesiegelt.

Verwendung: Aromaträger (Süßwaren)

Beispiel 2:

100 g Polyethylenglykol (Molekulargewicht ca. 1500 g/Mol)
8 g Carboxyvinylcopolymer
werden in einem heizbaren Doppel-Z-Knetter bei 80 °C bis zur Homogenität verknetet (Dauer: 2 Stunden).
70 g Lactose
werden zugegeben und innerhalb von 30 Minuten in die Grundlage eingeknetet. Die Temperatur wird auf 50 °C reduziert. Nun werden noch
8 g Glibenclamid
zugegeben und der Ansatz weitere 30 Minuten verknetet. Die heiße Mischung wird in einen auf 50 °C vorgeheizten Kolbenextruder (Nutzvolumen ca. 150 ml) gefüllt. Sofort wird mit einer Fördergeschwindigkeit von ca. 10 g/min durch eine 10x1 mm große Flachdüse extrudiert und auf einer kalten, sauberen Arbeitsfläche bis zur Erstarrung abgekühlt. Der Strang wird in 10 mm breite Abschnitte durch Messerschnitt geteilt, so daß ca. 80 mg schwere, im Mund zerfallende orale Arzneiformen mit ca. 3 mg Wirkstoffgehalt entstehen.

Beispiel 3:

25 g acetylierte Stärke
20 g Sorbit
30 g Calciumcarbonat
1 g Titandioxid
22 g Wasser
8 g Glycerin
werden in einer geschlossenen Rührapparatur gemischt und auf 50 °C erhitzt. Die Masse wird noch zwei Stunden unter Rühren homogenisiert und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Unter Vakuum wird eine weitere halbe Stunde gerührt und das durch Verdampfen entzogene Wasser ersetzt. 0,5 ml Pfefferminzöl werden zugesetzt und innerhalb von 5 Minuten durch Rühren homogen eingearbeitet.
Die Masse wird in einer Spaltbreite von 500 Mikrometern mit einer Rakelvorrichtung auf siliconisiertes Papier gestrichen und 10 Minuten bei 80 °C getrocknet.

Mit einer hierzu geeigneten Schneidvorrichtung werden die spätere Form konturierende Schnitte in die getrocknete Masse hinein geführt, ohne den Papierträger zu beschädigen. Das zwischen den nun erhaltenen einzeln dosierten Darreichungsfor-

men verbliebene Material wird in einem Arbeitsgang durch mechanisches Abziehen entfernt.

Die Darreichungsformen werden auf dem Trägerpapier einzeln in einem im wesentlichen wasserdampfundurchlässigen

Papier/Aluminium/Ethylenvinylacetat-
Verbundpackstoff eingesiegelt.

Verwendung: Instant-Zahnpasta

Beispiel 4:

600 g acetylierte Stärke
440 g Calciumsulfat-Dihydrat
40 g Citronensäure
werden in eine mit zehn Mahlkörpern (Durchmesser ca. 4 cm) beschickte Porzellan-Kugelmühle eingewogen und in der verschlossenen Mühle eine Stunde bei 10 Upm trocken vorge-mischt. Eine Suspension von
20 g Titandioxid in
550 g Wasser
wird zugesetzt und die Mischung eine weitere Stunde unter gleichen Bedingungen bewegt.
500 g Honig werden zugegeben; 2 Stunden wird weiter bei 10 Upm homogenisiert. Schließlich werden noch 16 ml Pfefferminzöl zugesetzt und die Rotation noch 18 Stunden lang fortgesetzt.
Die Weiterverarbeitung der so erhaltenen Masse erfolgt wie unter Beispiel 1 angegeben.

Patentansprüche

1. Folienförmige, einzel dosierte, in Wasser schnell zerfallende Darreichungsformen von Arzneimitteln, Süßwaren, anderen Lebensmitteln, Kosmetika und dergleichen zur oralen Anwendung oder Einnahme, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Masse aus
20-60 Gew.-% mindestens eines Filmbildners,
2-40 Gew.-% mindestens eines Gelbildners
0,1-35 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs
sowie
bis zu 40 Gew.-% mindestens eines inerten Füllstoffes
auf einem Träger enthält oder trägerfrei aus einer Masse der genannten Zusammensetzung besteht.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Teilmengen eines zum Fließfähig machen der Masse zugesetzten polaren Lösungsmittels enthält, die beim Trocknungsprozess nicht entfernt werden.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der Masse 0,003 bis 4 mm, vorzugsweise 20 bis 400 Mikrometer und insbesondere bevorzugt 70 bis 150 Mikrometer beträgt. 5
4. Darreichungsform nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Masse auf ein Trennpapier oder eine Trennfolie aufgetragen ist. 10
5. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner im wesentlichen aus Gemischen monomerer und oligomerer Zucker oder Zuckerderivate, von Zuckeralkoholen oder Polyethylenglykol besteht. 15
6. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner aus polymeren Kohlehydraten oder deren Derivaten, Gelatine, Carboxyvinylcopolymeren, Polyvinylalkohol oder Gemischen solcher Substanzen besteht. 20
7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein pharmakologisch aktiver Stoff ist. 25
8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Füllstoff Calciumcarbonat, Calciumsulfat, ein Calciumphosphat, ein kristallin oder teilkristallin vorliegendes Kohlehydrat, Talkum, Titandioxid, Zinkoxid, Magnesiumstearat oder eine Mischung dieser Stoffe ist. 30
9. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei wirkstoffhaltige Schichten vorhanden sind. 40
10. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in vorportionierter Form einzeln dosiert vorliegt. 45
11. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach den vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Grundmasse aus 20 bis 60 Gew.-% Filmbildner, 2 bis 40 Gew.-% Gelbildner, 0,1 bis 35 Gew.-% Wirkstoff und maximal 40 Gew.-% eines inerten Füllstoffes innig gemischt und zu einer homogenen, streich- oder extrudierfähigen Masse verarbeitet werden. 50
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß dem Gemisch von Filmbildner, Gelbildner, Wirkstoff und Füllstoff bis zu 30 Gew.-%, bezogen auf die genannten Bestandteile, eines polaren Lösungsmittels zugesetzt werden, welches in einem Trocknungsschritt nach Aufbringen der Schicht zumindest teilweise durch Einwirkung von Wärme und/oder Unterdruck entfernt wird. 55
13. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die streichfähige Masse ohne Lösungsmittelzusatz unter Verwendung eines bei Verarbeitungstemperatur schmelzenden Filmbildners hergestellt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der homogenen, streichfähigen Masse ein Homogenisator eingesetzt wird.
15. Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Vermischung in einer Kugelmühle erfolgt.
16. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Vermischung unter Unterdruck erfolgt.
17. Verwendung von Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 bzw. der Verfahrensprodukte nach einem der Ansprüche 11 bis 16 als pharmako-dynamische Therapeutika für menschliche und tierische Erkrankungen, als Kosmetika, Duft- und Geschmacksstoff-Applikatoren oder Kräutertee-Instant-Präparate.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 9076

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. C1.5)
X,D	US-A-4 136 145 (P. FUCHS et al.) * Spalte 2, Zeile 65 - Spalte 3, Zeile 36; Spalte 8, Beispiel 10; Spalten 11,12, Beispiel 18; Ansprüche * & DE-A-2 432 925	1-8,10, 11,13,15, 17	A 61 K 9/70 A 61 K 9/20
Y	- - -	1-10	
Y	GB-A-2 009 597 (BEECHAM GROUP LTD) * Seite 1, Zeilen 69-125; Seite 2, Beispiele 1,2; Ansprüche 9,11 *	1-8,10	
Y,D	- - - EP-A-0 259 749 (DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH) * Spalte 4, Zeilen 23-47; Spalte 7, Beispiel 1; Ansprüche 7-10 * & DE-A-3 630 603	1-10	
X	- - - FR-A-2 571 253 (NIPPON KAYAKU K.K. et al.) * Seite 1, Zeilen 1-12; Seite 3, Zeile 30 - Seite 4, Zeile 8; Seite 9, Beispiel 4; Ansprüche *	1-8, 10-13,17	
A	- - - DE-A-3 744 009 (FRESENIUS AG) * Spalte 5, Beispiel 1; Ansprüche *	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. C1.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	21 August 91	BOULOIS D.J.-M.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			